

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP04/019578

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-312335  
Filing date: 27 October 2004 (27.10.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21.1.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日      2004年10月27日  
Date of Application:

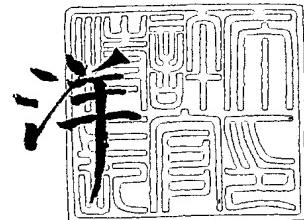
出願番号      特願2004-312335  
Application Number:  
[ST. 10/C] : [JP2004-312335]

出願人      第一製薬株式会社  
Applicant(s):

2005年3月4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** P05551610  
**【あて先】** 特許庁長官 殿  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
**【氏名】** 中山 敦  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
**【氏名】** 野口 滋  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000002831  
**【氏名又は名称】** 第一製薬株式会社  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 110000084  
**【氏名又は名称】** 特許業務法人アルガ特許事務所  
**【代表者】** 中嶋 俊夫  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100068700  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 有賀 三幸  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100077562  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 高野 登志雄  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100096736  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 中嶋 俊夫  
**【電話番号】** 03-3669-0904  
**【連絡先】** 担当  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100117156  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 村田 正樹  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100111028  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 山本 博人  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100089048  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 浅野 康隆  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100101317  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 的場 ひろみ

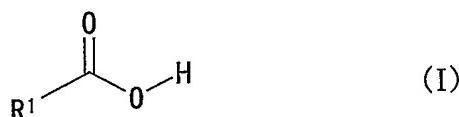
**【先の出願に基づく優先権主張】****【出願番号】** 特願2003-431680**【出願日】** 平成15年12月26日**【手数料の表示】****【予納台帳番号】** 164232**【納付金額】** 16,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 特許請求の範囲 1**【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式(I)

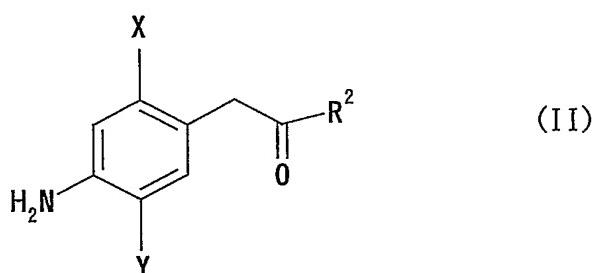
【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。)

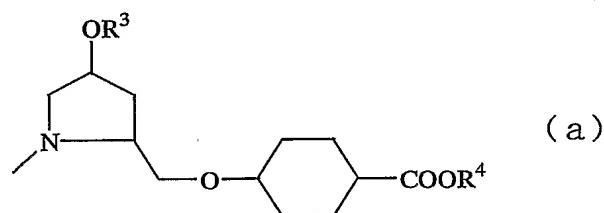
で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式(II)

【化2】



(式中、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基または式(a))

【化3】

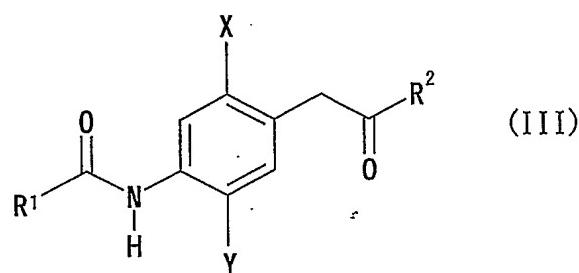


(式中、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される基を意味し、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式(III)

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

**【請求項2】**

R<sup>1</sup>が、1-メチルインドリル基である請求項1に記載の製造方法。

**【請求項3】**

塩素化試薬が、塩化オキザリルまたは塩化チオニルである請求項1または2に記載の製造方法。

**【請求項4】**

R<sup>2</sup>が、直鎖または分岐鎖の低級アルコキシ基である請求項1から3のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項5】**

R<sup>2</sup>が、R<sup>3</sup>がメチル基であり、R<sup>4</sup>が直鎖または分岐鎖の低級アルキル基である式(a)で表される基である請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項6】**

Xが、塩素原子またはフッ素原子である請求項1から5のいずれか1項に記載の製造方法。

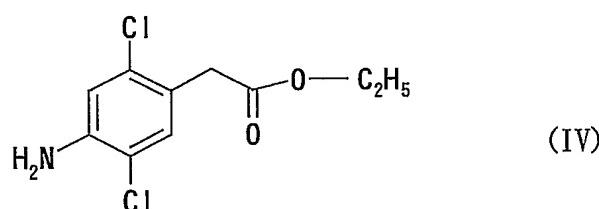
**【請求項7】**

Xが塩素原子、Yが塩素原子、R<sup>1</sup>が1-メチルインドリル基である請求項1から6のいずれか1項に記載の製造方法。

**【請求項8】**

式(IV)

【化5】



で表される化合物の塩酸塩。

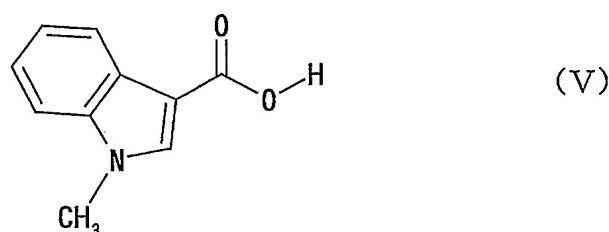
**【請求項9】**

前記式(II)で表される化合物またはその塩が請求項8に記載の塩酸塩である請求項1から7に記載の製造方法。

**【請求項10】**

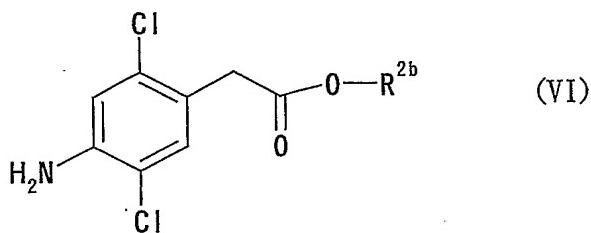
式(V)

【化6】



で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式(VI)

## 【化7】

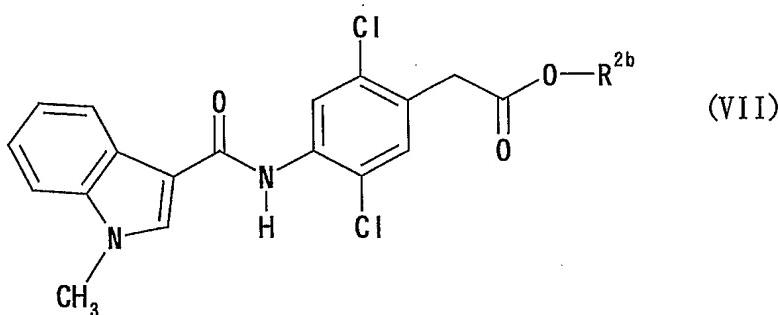


(VI)

(式中、R<sup>2b</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (VII)

## 【化8】



(VII)

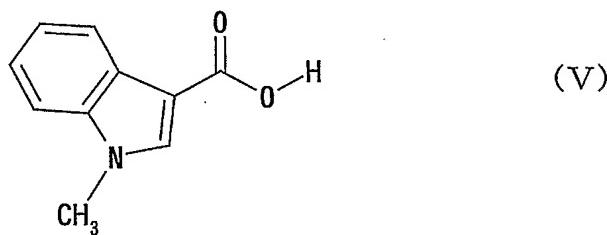
(式中、R<sup>2b</sup>は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

## 【請求項 1 1】

式 (V)

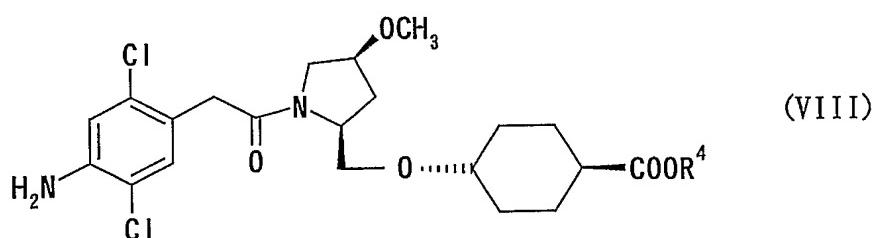
## 【化9】



(V)

で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (VIII)

## 【化10】

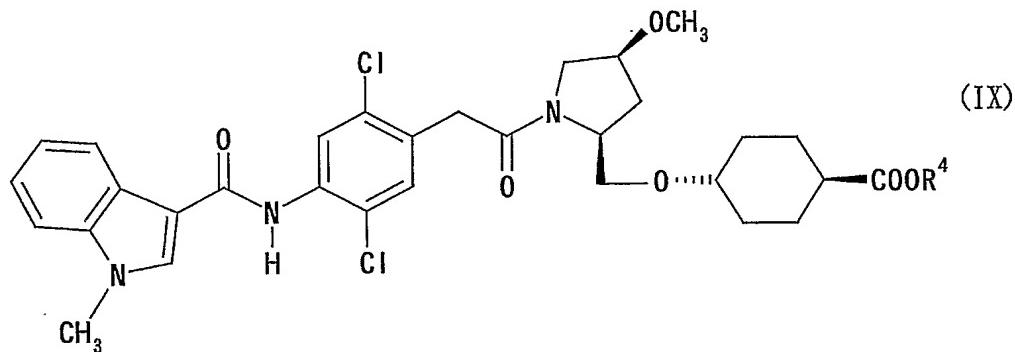


(VIII)

(式中、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (IX)

## 【化11】

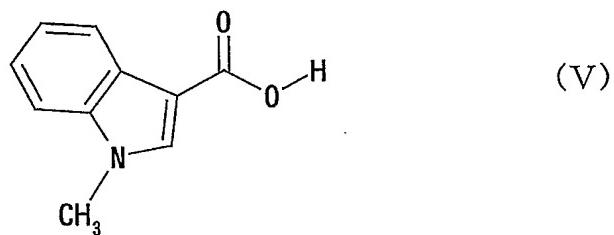


(式中、R<sup>4</sup>は前の定義と同じである。)  
で表される化合物の製造方法。

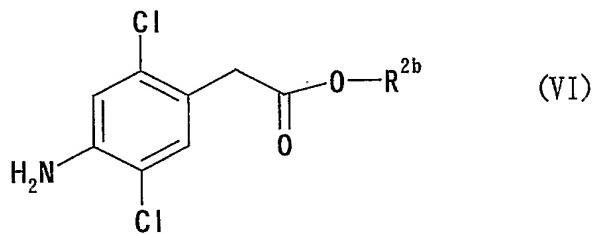
## 【請求項12】

式 (V)

## 【化12】



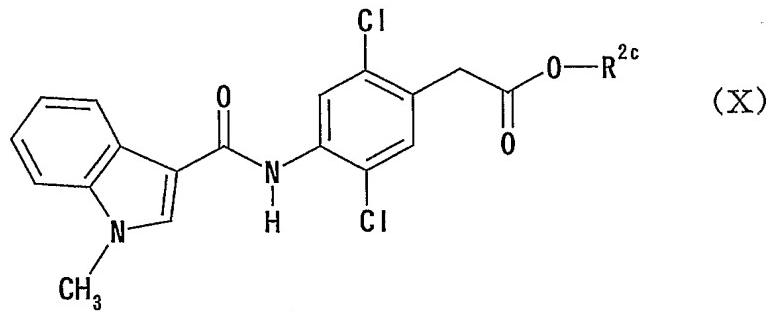
で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (VI)  
【化13】



(式中、R<sup>2b</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

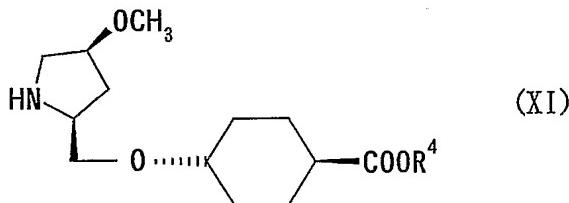
で表される化合物またはその塩を反応させ、必要に応じて得られた化合物を加水分解して  
式 (X)

## 【化14】



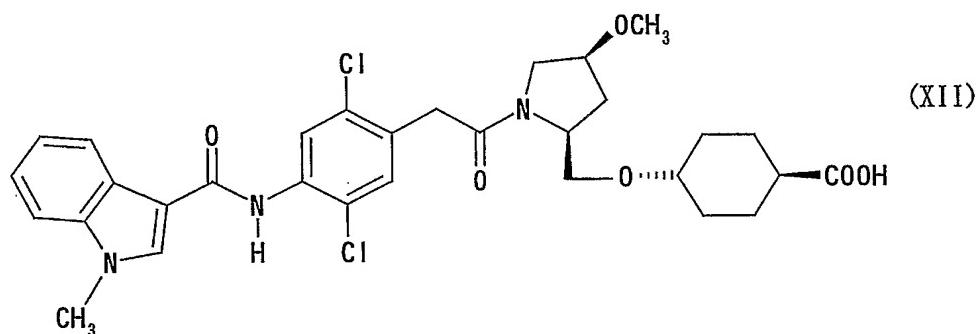
(式中、R<sup>2c</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)  
で表される化合物を得、当該化合物に式 (XI)

## 【化15】



(式中、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)  
で表される化合物を反応させ、次いで加水分解することを特徴とする式 (XII)

## 【化16】

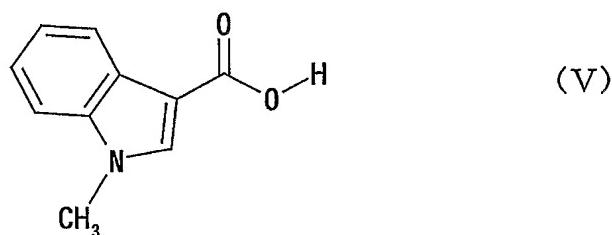


で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物の製造方法。

## 【請求項13】

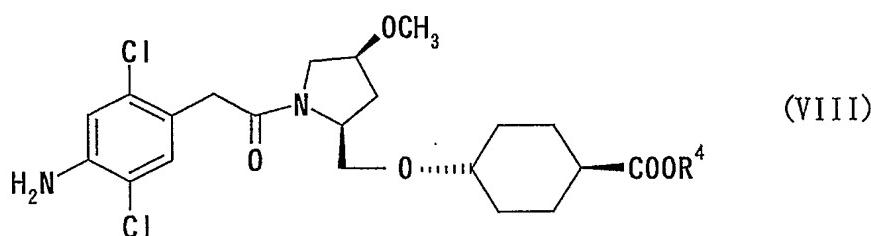
式 (V)

## 【化17】



で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (VIII)

## 【化18】

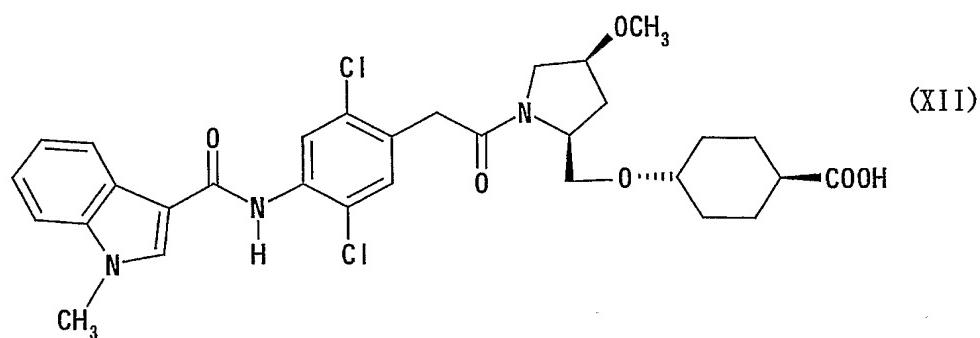


(式中、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させ、次いで加水分解することを特徴とする式 (XI)

I)

【化19】



で表される化合物、その塩またはそれらの水和物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】酸性条件下でのフェニル酢酸誘導体の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、Very Late Antigen-4 (VLA-4) に対する優れた阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として有用な化合物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

VLA-4 は、単球、リンパ球、好酸球および好塩基球に発現している細胞接着関連分子であり、血管細胞接着分子-1 (Vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1) 等に対する受容体として働いていることが知られている。

【0003】

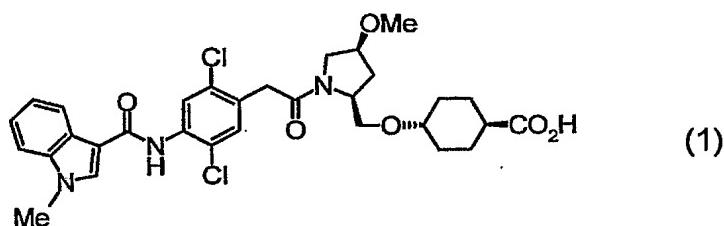
近年、VLA-4 と VCAM-1 によって介在される接着の選択的な阻害が、自己免疫疾患およびアレルギー性炎症疾患治療の解決手段となり得ることが報告されている。

【0004】

特許文献 1 の一般式 (I) に記載の化合物、例えば、下記の式 (1) で表される化合物は、優れた VLA-4 阻害作用に基づく抗炎症作用を示し、かつ高い安全性を有する医薬化合物として期待されている。(特許文献 1 参照)。

【0005】

【化1】

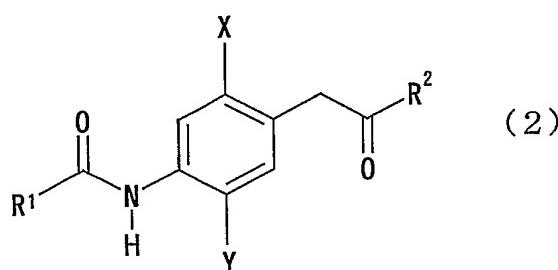


【0006】

特許文献 1 の一般式 (I) に記載の化合物の製造中間体として、下記の一般式 (2)

【0007】

【化2】

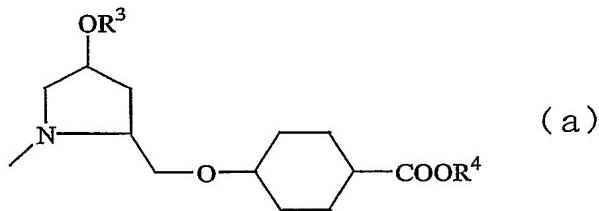


【0008】

(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味し、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基または式 (a)

【0009】

## 【化3】



## 【0010】

(式中、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される基を意味し、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物は重要である。

## 【0011】

この式(2)の化合物のうち、R<sup>2</sup>が前記アルコキシ基またはアラルキルオキシ基である化合物は、置換、無置換のニトロフェニル酢酸のカルボン酸部位をエステル化した後、ニトロ基を還元してアミノ基に変換し、さらに、R<sup>1</sup>を部分構造に有するカルボン酸またはエステルを縮合させてアミド化することにより製造できることが知られている（特許文献1、2参照）。

しかし、特許文献1および2に記載の製造方法では、ニトロ基の還元反応において、鉄金属が用いられていたため、操作性、反応性において問題があった。また、上記工程中のアミド化反応は、一般的な塩基性条件で行われていたため、副反応によって、R<sup>1</sup>を部分構造に有するカルボン酸の二量体が生成し、それにともなって主反応の収率低下が生じるという問題があった。さらには、生じた二量体を除去するためのカラクロマトグラフィーによる精製が必要であった。

また、式(2)の化合物のうち、R<sup>2</sup>が式(a)である化合物も、R<sup>1</sup>を部分構造に有するカルボン酸またはエステルとアミノフェニル酢酸アミドとを縮合させて製造されている。このアミド化反応もまた、一般的な塩基性条件で行われていたため、上記と同様の問題があった。

【特許文献1】国際公開WO2002/053534パンフレット

【特許文献2】PCT/JP2004/006471

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として重要な化合物である、上記式(2)に示した化合物を得るために工業的に有利な製造方法を提供するものである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

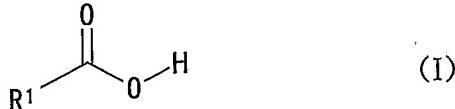
本発明者は鋭意研究を進めた結果、上記式(2)で表される化合物の製造工程において、ニトロ基の還元反応をマイルドな白金系触媒下で行うことにより、ベンゼン環上のハロゲンを還元することなくニトロ基のみを選択的に還元できることを見出した。さらには、還元物を塩酸塩の結晶として得ることにより該還元物の安定性を向上できることを見出した。

また、アミド化反応において、通常の塩基を添加した条件下ではなく、酸性条件下において、酸クロライドを生成し得る化合物とアミンを添加して反応させることで、アミド化が定量的に進み、化合物(2)が高収率で得られることを見出した。

## 【0014】

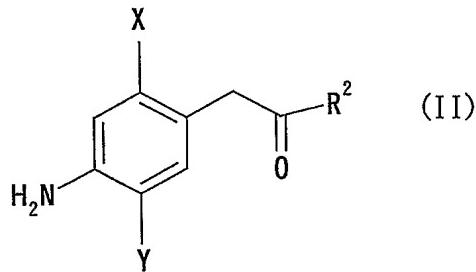
これらの優れた改良によって、本発明は完成に至ったものである。  
すなわち本発明は、式(I)

【0015】  
【化4】



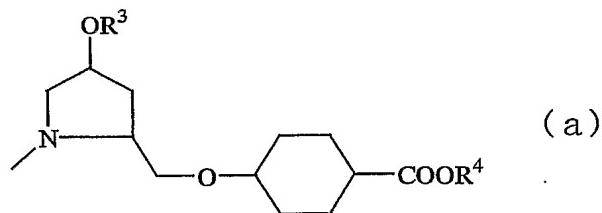
【0016】  
(式中、R¹は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。)  
で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式(II)

【0017】  
【化5】



【0018】  
(式中、R²は、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基または式(a))

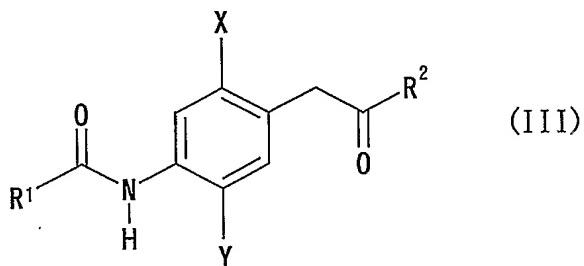
【0019】  
【化6】



【0020】  
(式中、R³は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基を意味し、R⁴は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)  
で表される基を意味し、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)  
で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式(III)

【0021】

## 【化7】



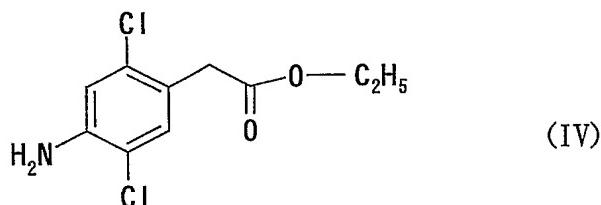
【0022】  
 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。)  
 で表される化合物の製造方法に関する。

## 【0023】

また、本発明は式 (IV)

## 【0024】

## 【化8】



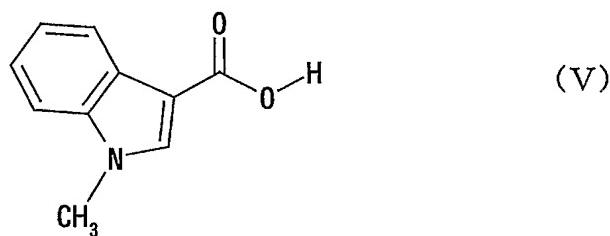
【0025】  
 で表される化合物の塩酸塩に関する。

## 【0026】

また、式 (V)

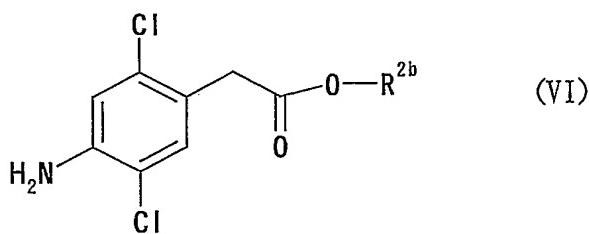
## 【0027】

## 【化9】



【0028】  
 で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (VI)  
 【0029】

【化10】



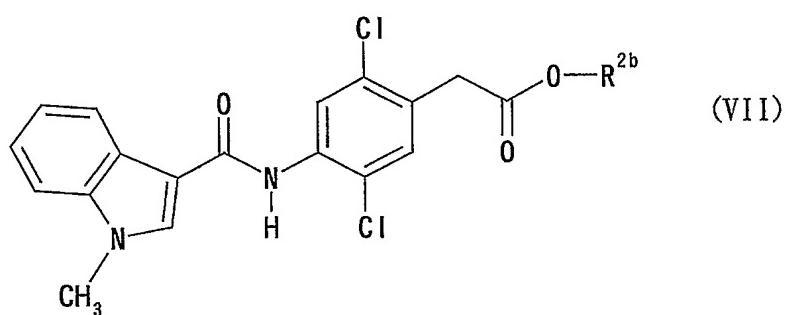
【0030】

(式中、R<sup>2b</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (VII)

【0031】

【化11】



【0032】

(式中、R<sup>2b</sup>は前と同じ定義である。)

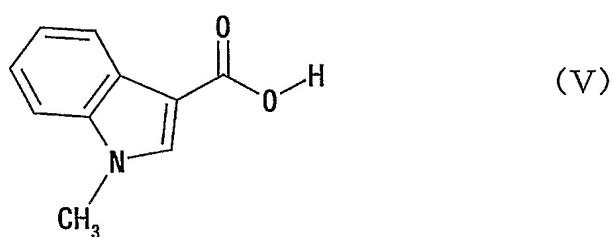
で表される化合物の製造方法に関する。

【0033】

さらに、本発明は式 (V)

【0034】

【化12】

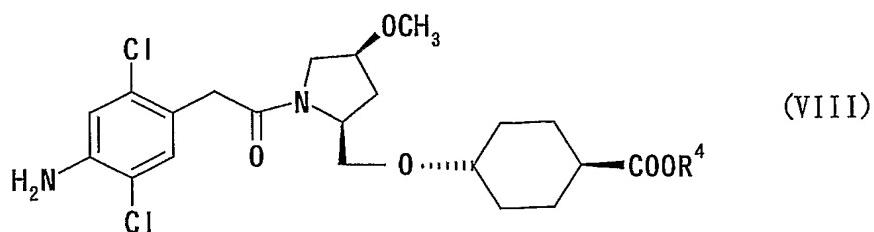


【0035】

で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (VIII)

【0036】

【化13】

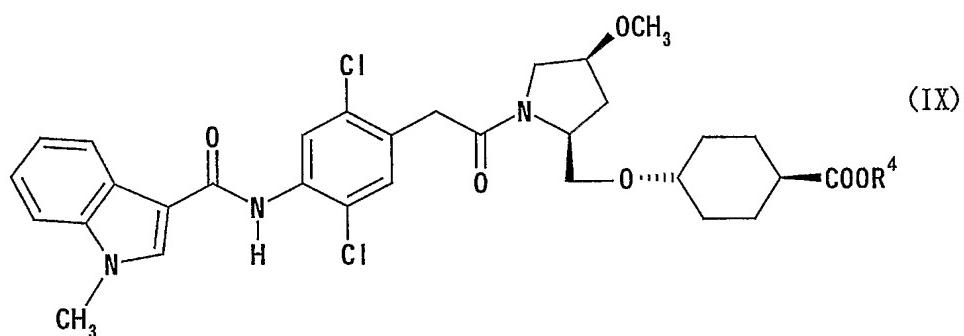


【0037】

(式中、R<sup>4</sup>は前と同じ定義である。)  
で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (IX)

【0038】

【化14】



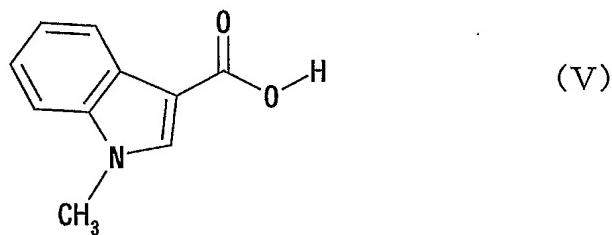
【0039】

(式中、R<sup>4</sup>は前と同じ定義である。)  
で表される化合物の製造方法に関する。

さらに本発明は、式 (V)

【0040】

【化15】

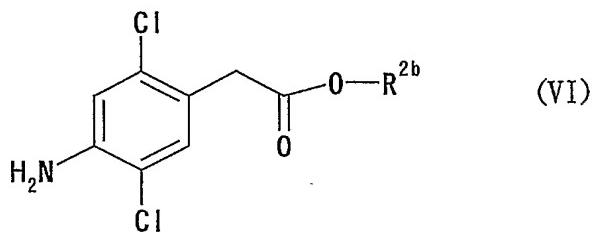


【0041】

で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (VI)

【0042】

## 【化16】



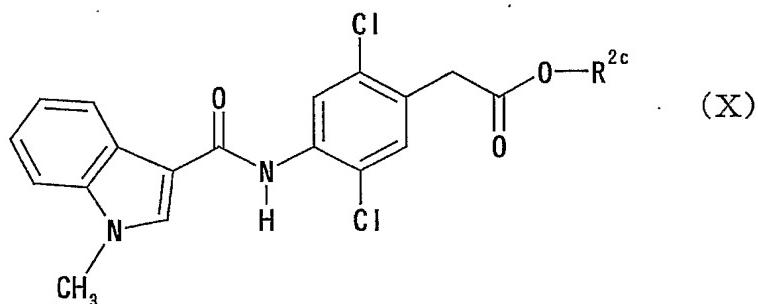
## 【0043】

(式中、 $R^{2b}$ は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させ、必要に応じて得られた化合物を加水分解して式(X)

## 【0044】

## 【化17】



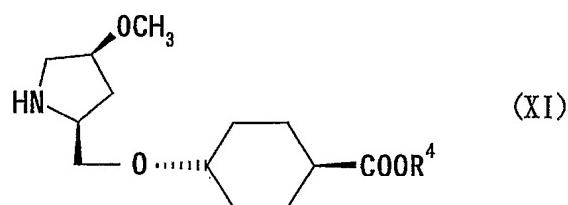
## 【0045】

(式中、 $R^{2c}$ は水素原子、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物を得、当該化合物に式(XI)

## 【0046】

## 【化18】



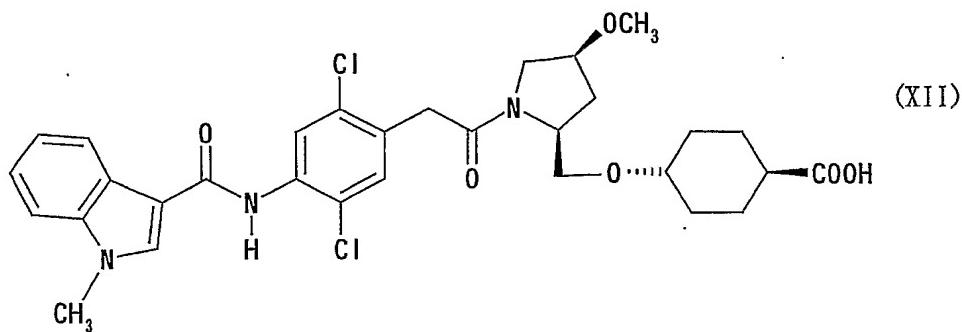
## 【0047】

(式中、 $R^4$ は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物を反応させ、次いで加水分解することを特徴とする式(XII)

## 【0048】

【化19】



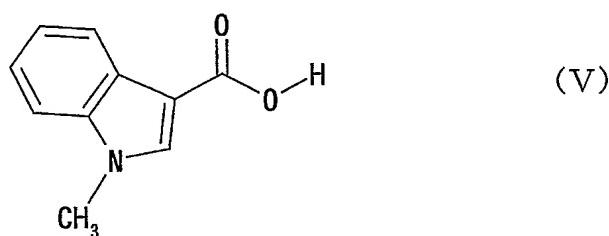
【0049】

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物の製造方法に関する。

さらに、本発明は、式(V)

【0050】

【化20】

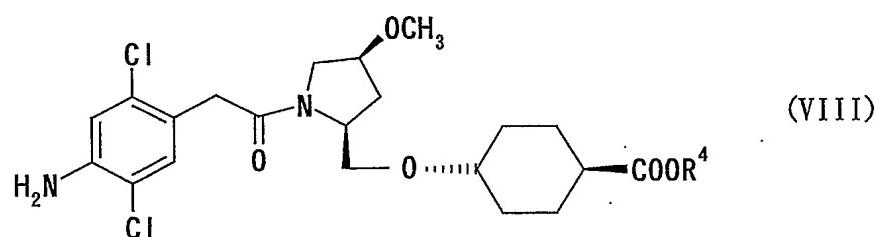


【0051】

で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式(VIII)

【0052】

【化21】



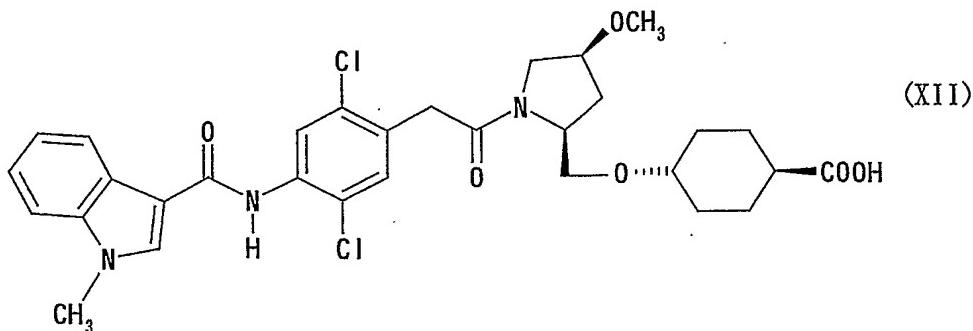
【0053】

(式中、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させ、次いで加水分解することを特徴とする式(XI I)

【0054】

【化 2 2】



[ 0 0 5 5 ]

で表される化合物、その塩またはそれらの水和物の製造方法に関する。

#### 【発明の効果】

[0056]

本発明の製造方法を用いることにより、特許文献1の一般式(I)に記載の、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示しつつ高い安全性を有する医薬化合物を効率的に製造することが可能となった。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

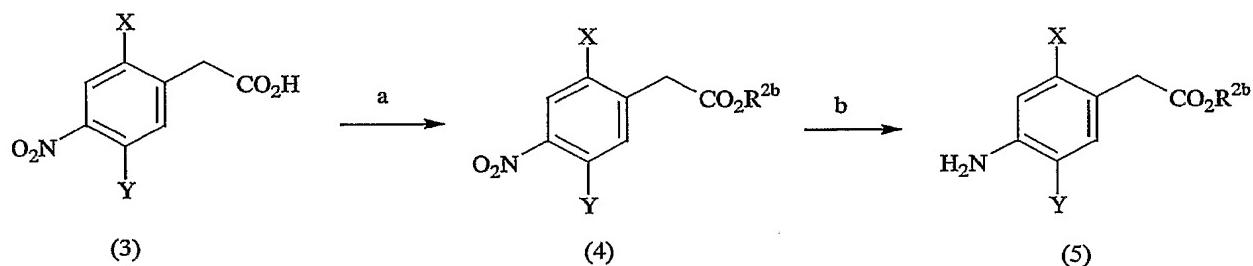
[0057]

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明の好適な例の一つは、容易に入手可能な置換ニトロフェニル酢酸を出発物質とする下記に示す工程図からなっている。

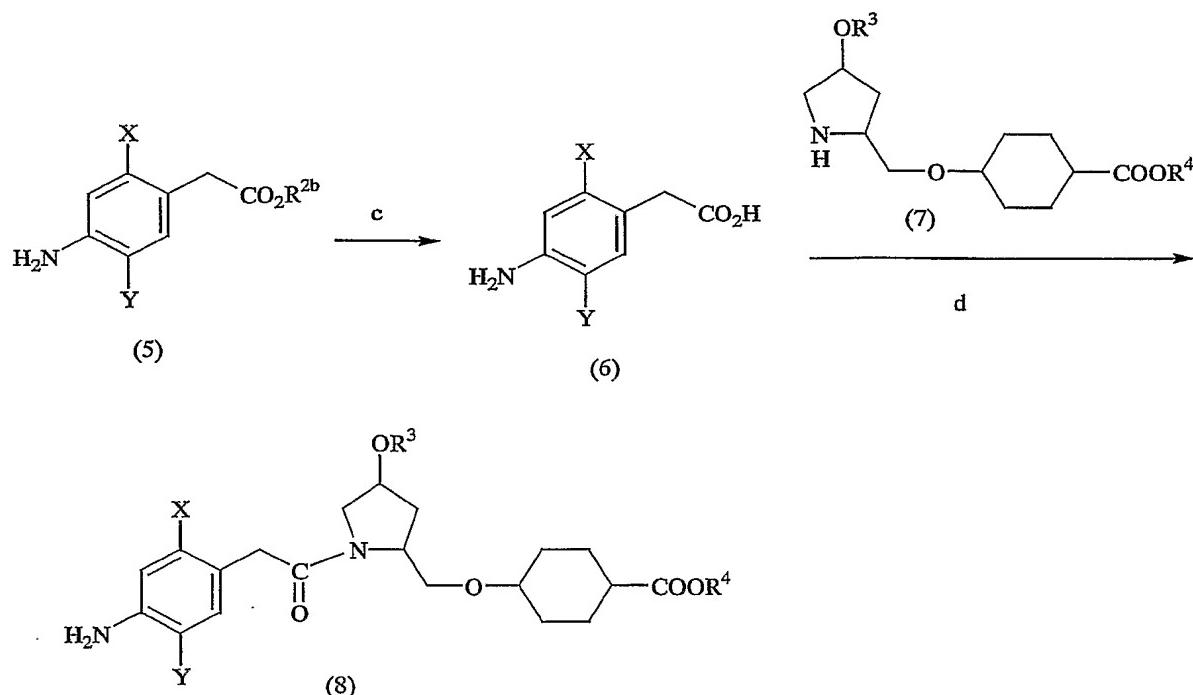
[0058]

【化2.3】



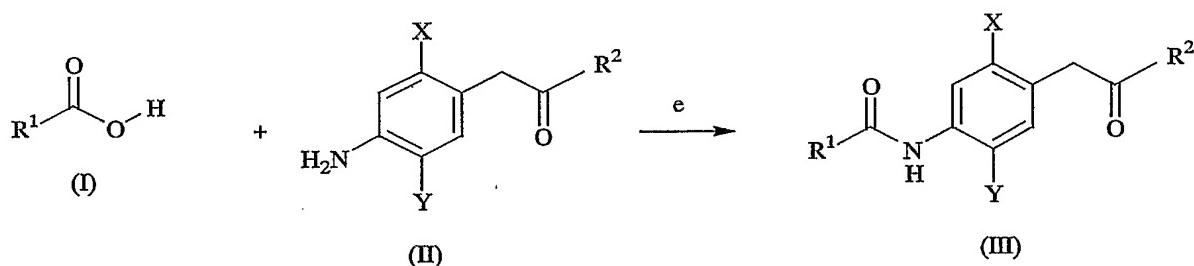
[0059]

【化24】



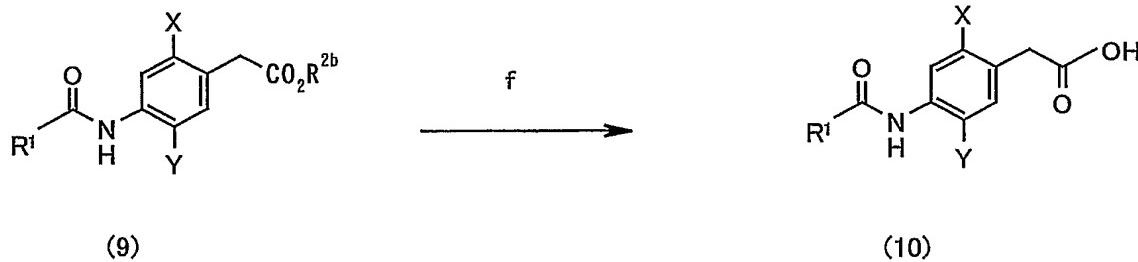
【0060】

【化25】



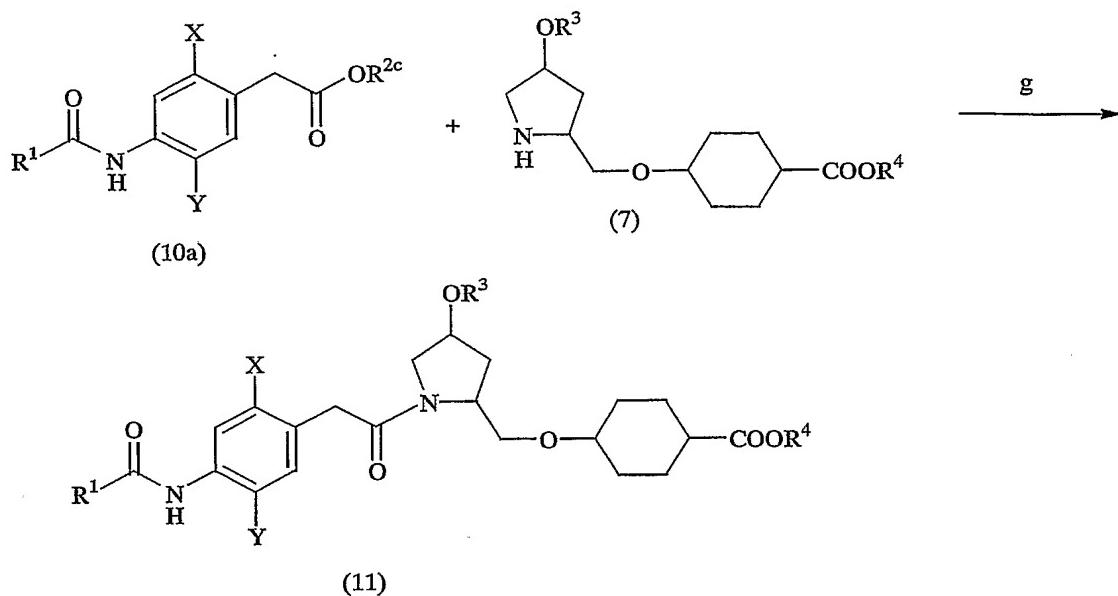
【0061】

【化26】



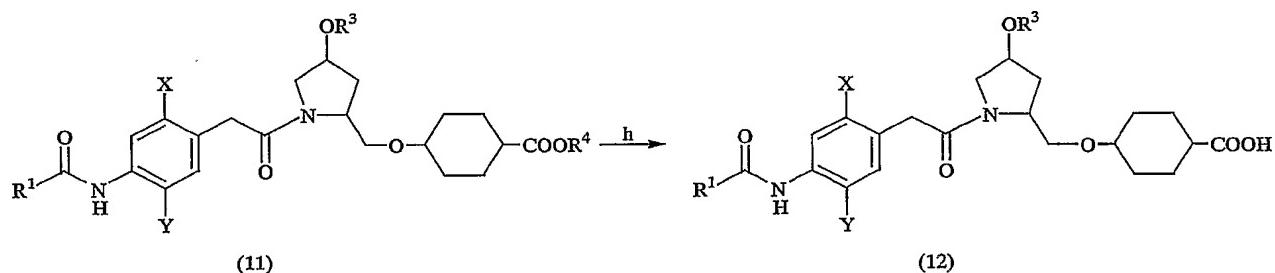
【0062】

【化27】



【0063】

【化28】



【0064】

(式中、 $\text{R}^{2b}$ は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、 $\text{R}^{2c}$ は水素原子、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{X}$ および $\text{Y}$ は前の定義と同じである。)

【0065】

上記反応式中、式(II)の化合物には、式(5)の化合物および式(8)の化合物が含まれる。また式(III)の化合物には、式(9)の化合物、式(10a)の化合物および式(11)の化合物が含まれる。

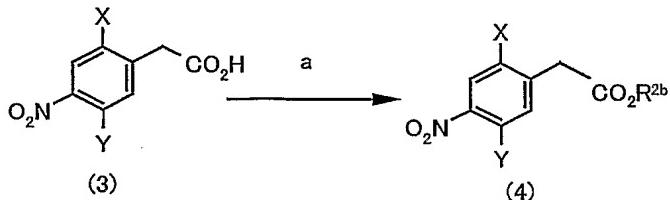
【0066】

これらの各工程について以下に説明する。

【0067】

【化29】

[工程 a ]



[0068]

本工程は、式(3)のカルボン酸を式(4)のエステルに変換する工程である。

[0069]

本工程は、カルボン酸をエステルに変換する公知の方法（『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照。）に従って実施すればよい。

[0070]

式(4)中、 $R^{2b}$ は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。ここで、低級アルキル基としては炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。アラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。また、これらのアルキル基またはアラルキル基に置換し得る基としては、1～3個のハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基等が挙げられる。 $R^{2b}$ としては、好ましくはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基を挙げることができ、メチル基、エチル基がさらに好ましい。

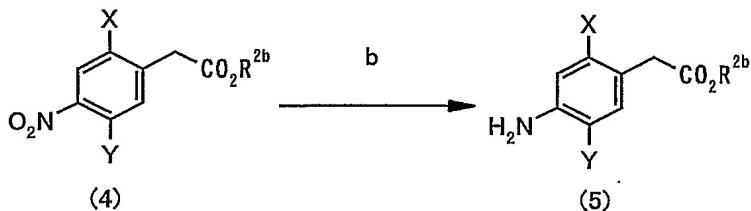
[0071]

式(3)および(4)中、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。XおよびYはそれぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子である場合が好ましく、XおよびYが共に塩素原子である場合がさらに好ましい。

【0072】

【化30】

[工程 b]



[0073]

本工程は、ニトロ基をアミノ基に還元する工程である。

式(4)および(5)中、 $R^{2b}$ 、XおよびYは工程aで示した定義と同義である。

[0074]

本工程と同様の還元工程としては、国際公開WO 2002/053534号パンフレットにおいて、R<sup>2b</sup>がエチル基であるエチルエステル体の還元について、エタノール：水=1：4の溶液中、酢酸ナトリウムおよび鉄粉を加え、100℃に加熱し約1時間攪拌する方法が記載されている。

本発明者は、R<sup>2b</sup>に対応するアルコール溶媒中、白金系還元触媒下に水素化することに

よって、式(4)の化合物のニトロ基のみを選択的に還元できることを見出した。これによって、操作性、反応性に問題があった鉄粉の使用が回避できるとともに、塩素の脱離反応が抑えられて、高収率で式(5)で表される化合物を得ることが可能となった。

反応は、出発物質である式(4)で表される化合物を式中のR<sup>2b</sup>に対応するアルコール溶媒に溶解し、白金系還元触媒下で行う。白金系還元触媒としては白金、Pt-S-炭素等が挙げられ、Pt-S-炭素が特に好ましい。Pt-S-炭素は、式(4)で表される化合物の重量に対し5%～50%の重量で添加することが好ましく、10%～20%で添加するのがさらに好ましい。

#### 【0075】

水素圧は常圧～20気圧が好ましく、通常は常圧で反応は完結する。反応温度は、0℃～50℃の範囲であることが好ましく、室温～50℃の範囲であることがさらに好ましい。反応時間は、1時間～24時間でよく、通常は3時間～10時間程度で完結する。

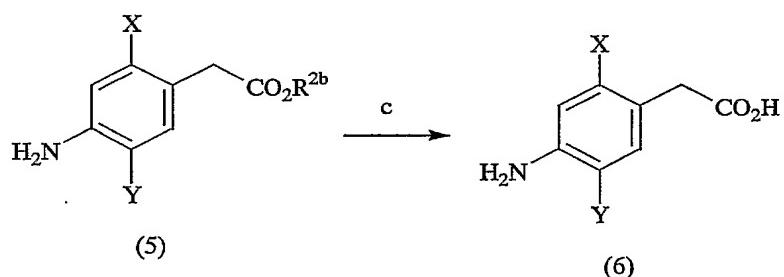
#### 【0076】

反応終了後、塩酸の溶液、好ましくは塩酸のエタノール溶液を添加し、0℃～室温でしばらく攪拌した後、析出した結晶をろ過するか、析出しない場合は溶媒を留去して析出させた結晶をろ過することにより、式(5)で表される化合物を塩酸塩として得ができる。

#### 【0077】

#### 【化31】

#### 【工程c】



#### 【0078】

本工程は、エステルを加水分解反応により、カルボン酸に変換する工程である。

#### 【0079】

式(5)および(6)中、R<sup>2b</sup>、XおよびYは工程aで示した定義と同じである。

本工程は、エステルを加水分解して遊離のカルボン酸にする一般的な反応であり、アルコキシカルボニル基をカルボン酸に変換する一般的な方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照)で実施できる。

使用する溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒を挙げることができる。この中で、メタノール、エタノールが好ましい。

加水分解試薬としては、酸、アルカリ共に使用できるが、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属水酸化物またはマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類水酸化物が挙げられる。この中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが好ましい。

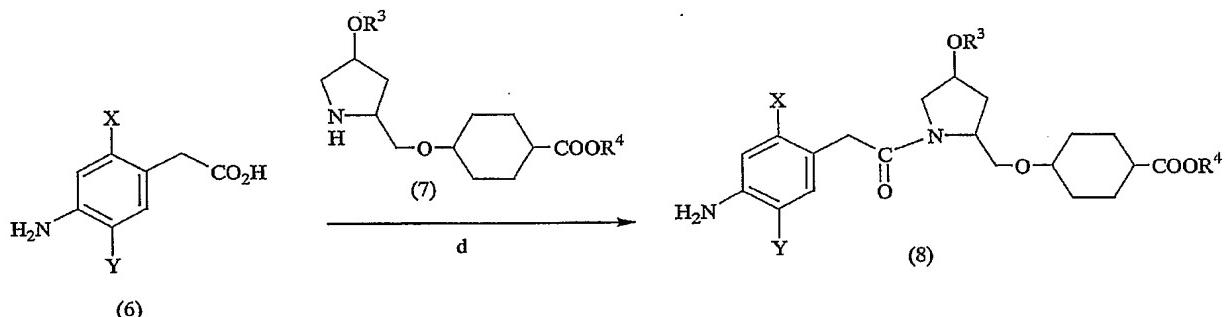
反応温度は室温～溶媒の沸点の範囲が望ましい。

反応時間は、30分～5時間で良く、通常は1時間～2時間で完結する。

#### 【0080】

【化 3 2】

## [工程 d ]



[0 0 8 1]

本工程は、式(6)のカルボン酸と式(7)の化合物を縮合する工程である。式中、X、Y、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じである。ここで、R<sup>3</sup>で示される低級アルキル基としては炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、メチル基、エチル基等が好ましく、メチル基が特に好ましい。R<sup>4</sup>で示される低級アルキル基としては炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。アラルキル基としては、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。またこれらのアルキル基またはアラルキル基に置換し得る基としては、1～3個のハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。R<sup>4</sup>としては、メチル基、エチル基、第三級ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基を挙げることができ、メチル基、エチル基がさらに好ましい。

[0082]

上記式(7)で表される化合物は国際公開WO2002/053534パンフレットおよび特願2003第144430号明細書記載の方法により製造することができる。

[0083]

本工程は、通常の縮合反応を採用できる。

用いる溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。これらの中で、好ましくは塩化メチレン、アセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。

[0084]

これらの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾール、またはそれらの同類物である縮合剤を使用して反応を実施すればよい。好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミドを用いて反応を実施するのがよい。

[0085]

反応温度は、-20℃から溶媒の沸点の範囲でよく、好ましくは0℃から室温の範囲の温度でよい。

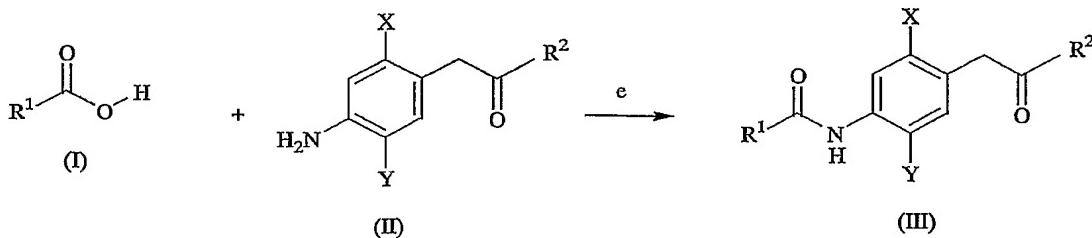
[0086]

また、この反応は、トリエチルアミンまたはN,N-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン系塩基、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の触媒量から化学量論的等量の共存下に実施してもよい。

【0087】

## 【化33】

[工程e]



## 【0088】

本工程は、式（II）で表される化合物に、アミド結合を形成する工程である。

式（I）および（III）中、 $\text{R}^1$ は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。その中でも、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいベンゾフラニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいベンゾイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチオフェニル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリニル基が好ましい。 $\text{R}^1$ は、結合部位は限定されないが、置換基を有していてもよいベンゾフラニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいベンゾイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいインドリル基の場合は、その3位で結合するものがさらに好ましく、イソキノリニル基の場合は、その1位で結合するものがさらに好ましい。

置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子が挙げられ、このうち炭素数1～6のアルキル基およびハロゲン原子、特に、メチル基、塩素原子、フッ素原子およびヨウ素原子が好ましい。置換基の数および位置は限定されないが、置換基を有していてもよいヘテロアリール基がインドリル基で、置換基がメチル基である場合は、1位置換であることが好ましい。

## 【0089】

式（II）および（III）中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{X}$ および $\text{Y}$ は前で示した定義と同じである。

## 【0090】

式（II）の化合物には、前記式（5）の化合物および式（8）の化合物が含まれる。

## 【0091】

本工程と同様のアミド化反応については、国際公開WO2002/053534号パンフレットにおいて、式（I）で表される化合物を1, 2-ジクロロエタンに溶解し、氷冷下塩化オキザリルを加え、しばらく攪拌後、濃縮乾固し、得られた結晶を、1, 2-ジクロロエタンに溶解し、これを $\text{R}^2$ がエトキシ基であるエチルエステル体（II）とトリエチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液に氷冷下添加し、約10時間加熱還流して得る方法が記載されている。

## 【0092】

本発明者は、酸塩化物を一旦単離することなく、また、塩基を添加せず酸性条件下で塩素化試薬と反応を行うことにより、定量的に反応が進行することを見出した。

## 【0093】

これによって、酸塩化物を単離する工程を省略できるとともに、カルボン酸体（I）の二量体の副生を少量に抑えることが可能となった。

反応溶媒としては、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトニトリルを用いることができるが、好ましくは、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒またはアセトニトリルである。特に、1, 2-ジクロロエタン、トルエンおよびアセトニトリ

ルが好ましい。

塩素化試薬としては、塩化オキザリル、塩化チオニル等のカルボン酸を酸塩化物に変換する際に通常使用される塩素化試薬が挙げられ、塩化オキザリルがより好ましい。

[0094]

反応を酸性条件下で行うには、工程 (b) または工程 (d) で得られた式 (II) の化合物の塩酸塩に、あらかじめ塩素化試薬と処理した式 (I) の化合物を反応させればよい。

[0095]

反応液を濃縮して酸塩化物を単離することもできるが、そのまま式（I）で表される化合物を添加することもできる。その際、N,N-ジメチルホルムアミドを式（5）で表される化合物の重量に対して、0.01%～1%添加することにより、酸塩化物生成が促進される。滴下後、反応温度は室温～溶媒の沸点までの範囲で実施すればよく、好ましくは80℃～130℃の範囲である。

反応時間は3時間～24時間が好ましく、通常は3時間～6時間程度で完結する。

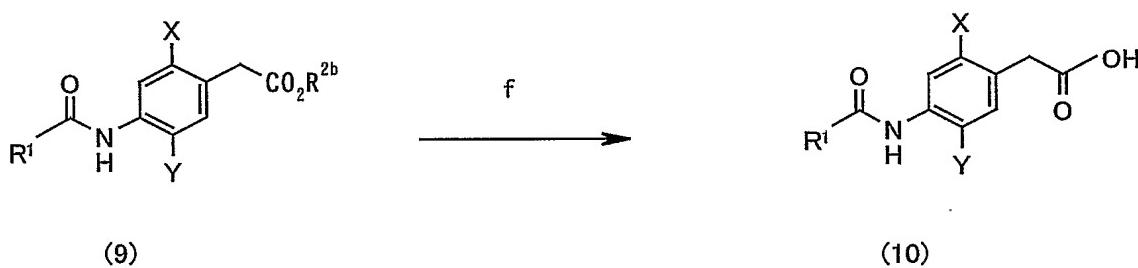
[0096]

式(I)で表される化合物は市販の原料を用いて、適宜置換基を導入するなどして、国際公開WO2002/053534号パンフレットに記載の方法に準じて合成することができる。

[0097]

【化3 4】

[工程 f ]



[0098]

本工程は、式(9)の化合物を加水分解して、式(10)の化合物を製造する工程である。式中、 $R^1$ 、 $R^{2b}$ 、XおよびYは前の定義と同じである。

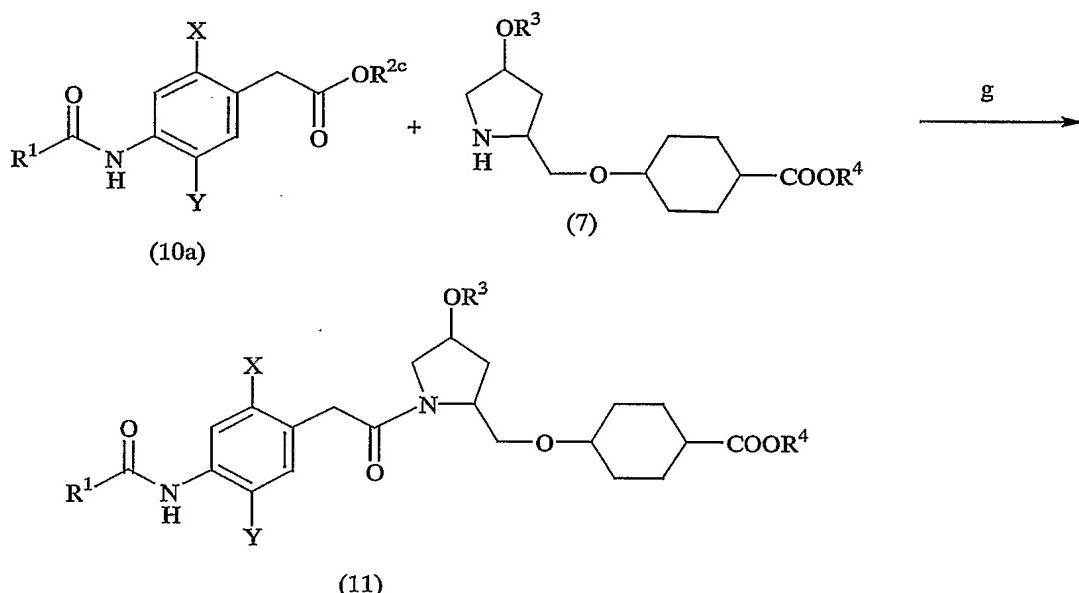
[0 0 9 9]

本工程は、工程 c と同様にして通常の加水分解手段により行われる。

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

## 【化35】

## 【工程g】



## 【0101】

本工程は、式(10a)の化合物と式(7)の化合物を縮合させて式(11)の化合物を製造する工程である。式(10a)の化合物は式(9)の化合物または式(10)の化合物のいずれかである。式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびYは前の定義と同じである。R<sup>2</sup><sup>c</sup>は水素原子またはR<sup>2b</sup>を示す。

## 【0102】

この縮合反応は、公知のアミド化方法が採用できる。

## 【0103】

用いる溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。これらの中で、好ましくは塩化メチレン、アセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。

## 【0104】

これらの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾール、またはそれらの同類物である縮合剤を使用して反応を実施すればよい。好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いて反応を実施するのがよい。

## 【0105】

反応温度は、-20℃から溶媒の沸点の範囲でよく、好ましくは0℃から室温の範囲の温度でよい。

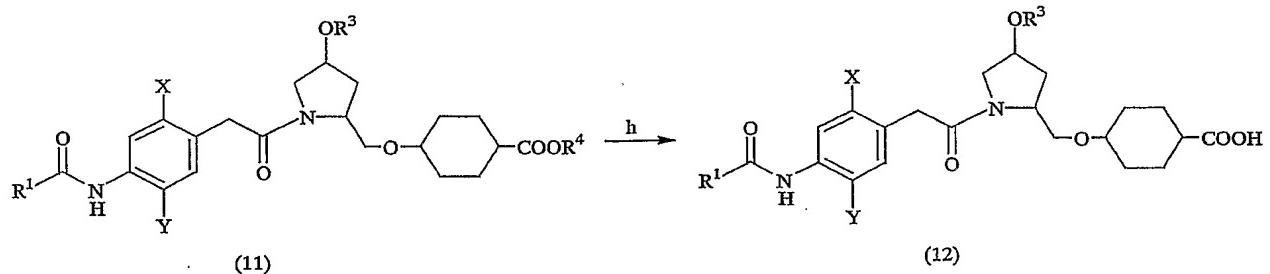
## 【0106】

また、この反応は、トリエチルアミンまたはN,N-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン系塩基、または有機アミン系塩基、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の触媒量から化学量論的等量の共存下に実施してもよい。

## 【0107】

【化36】

[工程 h ]



[0 1 0 8]

本工程は、式(11)の化合物を加水分解して式(12)の化合物を製造する工程である。式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、XおよびYは前と同じ定義である。

[0 1 0 9]

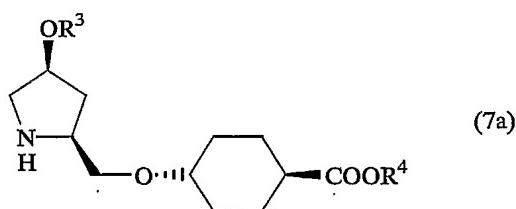
本工程は、工程 c と同様にして通常の加水分解手段により行われる。

[0 1 1 0]

本発明方法において、式(7)で表される化合物としては、式(7a)

[0 1 1 1]

【化37】



[0 1 1 2]

(式中、 $R^3$  および  $R^4$  は、前と同じ定義である。)

で表される化合物が好ましい。さらに、式(7a)中、R<sup>3</sup>がメチル基であり、R<sup>4</sup>がエチル基であるのが好ましい。

[0 1 1 3]

本発明方法における各工程で得られた化合物は、単離して次の反応に供してもよいし、単離することなく次の反応に供してもよい。また、式(II)の化合物、すなわち、式(5)および式(8)の化合物は、塩酸塩の形態で次の反応に供する方が好ましい。

[0 1 1 4]

また、式(12)の化合物は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩またはトリエチルアミン塩、N-メチルグルカミン塩、N-ベンジルエタノールアミン塩、エタノールアミン塩、tert-ブチルアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、シクロヘキシリアミン塩等の有機アミン塩等の塩の形態としてもよい。さらに水和物として単離してもよい。

[0 1 1 5]

本発明方法により得られる化合物の例を次の表に示す。

[0116]

【表1】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
1	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.07 – 7.12 (m, 2H), 7.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (dd, J=9.1, 5.2 Hz, 1H), 8.19 (broad s, 1H), 8.49 (d, J=12.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 407 (M <sup>+</sup> +1)
2	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 379 (M <sup>+</sup> +1)
3	2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 7.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H). MS (ESI) m/z : 357 (M <sup>+</sup> +1) <sup>+</sup>
4	[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸メチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.78 (m, 2H), 7.88 – 7.91 (m, 2H), 8.58 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 355 (M <sup>+</sup> +1)

【0117】

【表2】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
5	[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.63 (s, 2H), 7.33 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.81 (td, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (td, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.6 Hz, 1H), 9.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.48 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 341 (M <sup>+</sup> +1)
6	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.78 (m, 2H), 7.88 – 7.91 (m, 2H), 8.57– 8.60 (m, 2H), 9.68 (m, 1H), 11.11 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 387 (M <sup>+</sup> +1)
7	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.66 (s, 2H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.6 Hz, 1H), 9.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 12.59 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 359 (M <sup>+</sup> +1)
8	{4-[(1-ベンゾフラン-3-イルカルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル}酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.67 (2H, s), 7.37–7.45 (2H, m), 7.57–7.61 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=7.3, 1.2 Hz), 8.07–8.10 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.99 (1H, s). MS (ESI) m/z : 348 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>35</sup> Cl], 350 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>37</sup> Cl]

【0118】

【表3】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
9	[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-イソダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸メチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.61 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.24 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 8.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 9.47 (broad s, 1H). MS (LCMS) m/z : 358 (M <sup>+</sup> +1)
10	[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-イソダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.62 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.28 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.49 (broad s, 1H). MS (LCMS) m/z : 344 (M <sup>+</sup> +1)
11	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-イソダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 8.38 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J=11.9 Hz, 1H), 9.50 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 390 (M <sup>+</sup> +1)
12	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-イソダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 362 (M <sup>+</sup> +1).

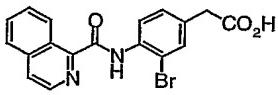
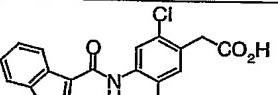
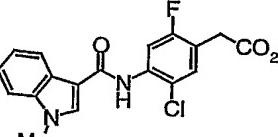
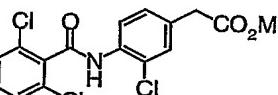
【0119】

【表4】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
13	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル]アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (q, J=7.3 Hz, 2H), 7.02 (dd, J=12.2, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.48 (d, J=12.2 Hz, 1H), 9.26 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 407 (M <sup>+</sup> +1)
14	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル]アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.07 (dd, J=12.5, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=11.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.30 (d, J=10.3 Hz, 1H), 12.54 (broad s, 1H). MS (LC/MS) m/z : 379 (M <sup>+</sup> +1)
15	[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.1 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.72 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 325 (M <sup>+</sup> +1)
16	[3-ブロモ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.01 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 413 (M <sup>+</sup> +1), 415 (M <sup>+</sup> +3).

【0120】

【表5】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
17	[3-ブロモ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.63 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H). MS (ESI) m/z : 385 (M <sup>+</sup> +1), 387 (M <sup>+</sup> +3).
18	{4-[(1-ベンゾフラン-3-イルカルボニル)アミノ]-2,5-ジクロロフェニル}酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.76 (2H, s), 7.44 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, m), 8.83 (1H, m), 10.65 (1H, s), 12.61 (1H, br).
19	5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.65 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.21 and 7.28 (each 1H, each m), 7.56 (2H, m), 7.74 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.32 (1H, s), 9.32 (1H, s).
20	[3-クロロ-4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸メチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.61 (2H, s), 3.71 (3H, s), 7.25-7.39 (5H, m), 7.82 (1H, s), 8.46 (1H, d).

【0121】

【表6】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
21	[3-クロロ-4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸		ESI-MS m/z : 360 (M+3) <sup>+</sup>
22	[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-5-メトキシ-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸エチルエステル		ESI-MS m/z : 419 (M+H) <sup>+</sup>
23	[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-5-メトキシ-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸		ESI-MS m/z : 391 (M+H) <sup>+</sup> .
24	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸エチル エステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.18 (dd, J=7.2, 14.0 Hz, 2 H), 7.08 (dt, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.5 (s, 1 H), 7.83 (dd, J=2.4, 9.6 Hz, 1 H), 8.11 (brs, 1 H), 8.80 (d, J=12 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z : 407 (M <sup>+</sup> +1)

【0122】

【表7】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
25	5-クロロ-2-フルオロ-[4-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸		MS (ESI) m/z : 379 (M <sup>+</sup> +1).
26	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[1,2-ジメチル-1H-3-インドリルカルボニル]アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 2.70 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.77 (3H, s), 7.21 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.93 (1H, m), 7.99 (1H, d), 9.06 (1H, s). MS (ESI) m/z : 375 (M <sup>+</sup> +1) <sup>+</sup> .
27	[3-ブロモ-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.62 (2H, s), 7.13 - 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.27 (1H, d), 9.27 (1H, s). MS (ESI) m/z : 373 (M <sup>+</sup> +1), 375 (M <sup>+</sup> +3).
28	[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.72 (2H, s), 4.18 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.35 (1H, m), 7.47 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.82 (1H, s), 9.47 (1H, br). MS (ESI) m/z : 406 (M <sup>+</sup> +1), 408 (M <sup>+</sup> +3), 410 (M <sup>+</sup> +5).

【0123】

【表8】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
29	[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.27 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.30 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.73 (1H, m), 8.23 (1H, m), 9.67 (1H, s); MS (ESI) m/z : 400 (M <sup>+</sup> +1), 402 (M <sup>+</sup> +3), 404 (M <sup>+</sup> +5).
30	3-クロロ-4-[(3-チエニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.29 (t, J=6.4 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (brt, J=4.0 Hz, 1H), 7.24 (brd, J=10.4 Hz, 1H), 7.39 (brd, J=1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.0 Hz, 1H). ESI-MS m/z : 324 (M <sup>+</sup> +1).
31	3-クロロ-4-[(3-チエニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.61 (s, 2H), 7.21 (dd, J=4.0, 5.2 Hz, 1H), 7.25 dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.99 (brdd, J=2.8 Hz, 1H), 10.0 (s, 1H), 12.4 (s, 1H). ESI-MS m/z : 396 (M <sup>+</sup> +1).
32	3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (broad s, 1H), 8.59 (d, J=8.3 Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 371 (M <sup>+</sup> +1), 373 (M <sup>+</sup> +3).

【0124】

【表9】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
33	3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).
34	{4-[(1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル}酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.64 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.44-7.55 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 8.47-8.50 (2H, m). MS (ESI) m/z: 392 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>35</sup> Cl], 394 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>37</sup> Cl].
35	{4-[(1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル}酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.67 (2H, s), 7.44-7.60 (4H, m), 8.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.65 (1H, d, J=1.2 Hz), 10.10 (1H, s). MS (ESI) m/z : 364 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>35</sup> Cl], 366 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>37</sup> Cl]
36	2-{4-[(1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-2,5-ジクロロフェニル}酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.73 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.39 (1H, s), 7.44-7.55 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 8.47-8.50 (1H, m), 8.75 (1H, s). MS (ESI) m/z : 408 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>35</sup> Cl + <sup>35</sup> Cl], 410 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>37</sup> Cl + <sup>35</sup> Cl, <sup>35</sup> Cl + <sup>37</sup> Cl], 412 [(M + H) <sup>+</sup> , <sup>37</sup> Cl + <sup>37</sup> Cl].

【0125】

【表10】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
37	{4-[{(1-ベンゾ[d]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-2,5-ジクロロフェニル}酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.78 (2H, s), 7.48 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.45 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.61 (1H, br).
38	4-[{(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボニル)アミノ]-3-クロロフェニル酢酸		ESI-MS m/z : 347 (M+1) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.62 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).
39	5-クロロ-2-フルオロ-4-[{(4-フルオロベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボニル)アミノ]フェニル酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (dt, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 5.1, 9.0 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

【0126】

【表 11】

番号	化合物名	構造式	構造解析データ
40	2-(2,5-ジクロロ-4-{[7-フルオロ-1H-インドール-3-イル]カルボニル}アミノ)フェニル)酢酸エチルエステル		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.73 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 10.7 and 8.0 Hz), 7.20 – 7.30 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.25 (1H, broad s), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, broad s). MS (FAB) m/z : 409 [(M <sup>+</sup> +1), <sup>35</sup> Cl + <sup>35</sup> Cl], 411 [(M <sup>+</sup> +1), <sup>35</sup> Cl + <sup>37</sup> Cl], 413 [(M <sup>+</sup> +1), <sup>37</sup> Cl + <sup>37</sup> Cl]. HRMS (FAB) Calcd for C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 409.0522, Found: 409.0512.
41	2-(2,5-ジクロロ-4-{[7-フルオロ-1H-インドール-3-イル]カルボニル}アミノ)フェニル)酢酸		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 3.73 (2H, s), 7.04 (1H, ddd, J=10.7, 8.0 and 0.5 Hz), 7.12 (1H, dt, J=8.0 and 4.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.55 (1H, s), 12.34 (1H, broad s), 12.58 (1H, broad s). MS (FAB) m/z : 381 [(M <sup>+</sup> +1), <sup>35</sup> Cl + <sup>35</sup> Cl], 383 [(M <sup>+</sup> +1), <sup>35</sup> Cl + <sup>37</sup> Cl], 385 [(M <sup>+</sup> +1), <sup>37</sup> Cl + <sup>37</sup> Cl].

## 【実施例】

## 【0127】

次に、実施例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

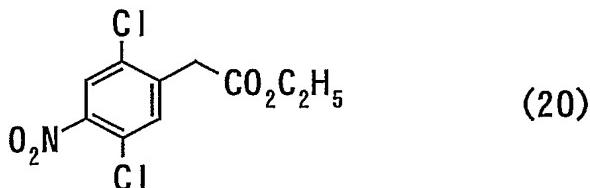
## 【0128】

## 実施例 1

2,5-ジクロロ-4-ニトロフェニル酢酸 エチルエステル

## 【0129】

## 【化38】



## 【0130】

フラスコに2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニル酢酸50.00gに、エタノール250mL、濃硫酸2.5mLを加え、6時間加熱還流した。HPLCにて反応終了確認後、活性炭を添加し30分攪拌後、濾過した。濾液に水400mLを徐々に注加し、冷却してしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過後、水にて洗浄し、50℃にて減圧乾燥を行って、式(20)で表される化合物50.15g(90.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 3.80(s, 2H), 4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.97(s, 1H)

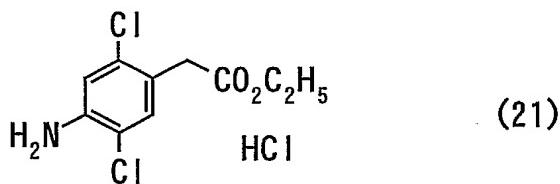
## 【0131】

## 実施例2

4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸 エチルエステル 塩酸塩

## 【0132】

## 【化39】



## 【0133】

実施例1で得た化合物50.00gに、エタノール350mL、3%Pt-S-炭素(50%WET)7.5gを加え、水素気流下室温にて7時間攪拌した。HPLCにて反応終了確認後、濾過した。濾液に1N塩酸エタノール溶液を添加し、溶媒を溜去後、アセトニトリル150mLを添加した。冷却後、析出している結晶を濾過し、アセトニトリルにて洗浄後、乾燥を行って式(21)で表される塩酸塩43.43g(84.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ: 1.17(t, J=7.1Hz, 3H), 3.60(s, 2H), 4.08(q, J=7.1Hz, 2H), 6.10(br-s, 3H), 6.89(s, 1H), 7.26(s, 1H)

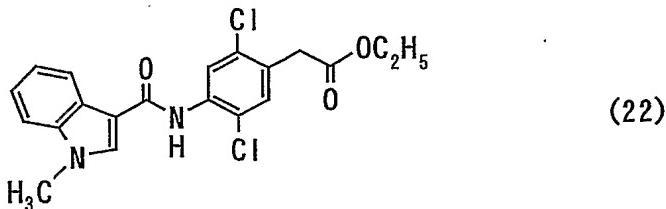
## 【0134】

## 実施例3

2, 5-ジクロロ-4-[ (1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル酢酸 エチルエステル

## 【0135】

## 【化40】



## 【0136】

フラスコに前記式(I)で表される化合物のR<sup>1</sup>が1-メチルインドール-3-イル基である化合物10gとトルエン150mLを加え、室温下、5.6mLの(COC1)<sub>2</sub>を滴下した。その後、20μlのDMFを加え、室温下メカニカルスターにて1時間攪拌した。実施例2で得た化合物16.6gを加え、外温100℃～120℃にて4時間加熱還流した。HPLCにて反応終了確認後、冷却し、ジイソプロピルエーテル(PIPE)50mLを添加してしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過し、PIPEにて洗浄後、乾燥を行い、式(22)で表される標題化合物20.7g(89.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCL3) δ: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 3.72(s, 2H), 3.89(s, 3H), 4.20(q, J=7.1Hz, 2H), 7.32-7.44(m, 4H), 7.80(s, 1H), 8.10-8.16(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.81(s, 1H)

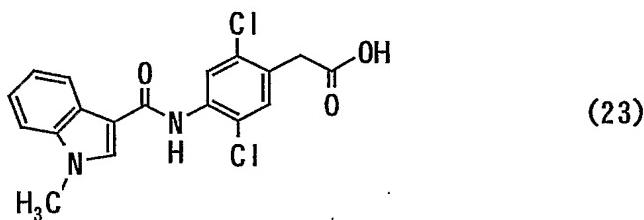
## 【0137】

## 実施例4

2,5-ジクロロ-4-[ (1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル酢酸

## 【0138】

## 【化41】



## 【0139】

フラスコに実施例3で得た化合物を20g、メタノール300mL、0.5mol/l水酸化ナトリウム200mLを加え、1.5時間加熱還流した。HPLCにて反応終了確認後、内温70℃にて酢酸14.1mLを添加し、室温になるまでしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過し、水にて洗浄後、乾燥を行い、式(23)で表される化合物16.75g(90.0%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ: 3.74(s, 2H), 3.89(s, 3H), 7.19-7.31(m, 2H), 7.56(d, J=7.1Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.93(s, 1H), 8.15(d, J=7.1Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 9.39(s, 1H), 12.59(br-s, 1H)

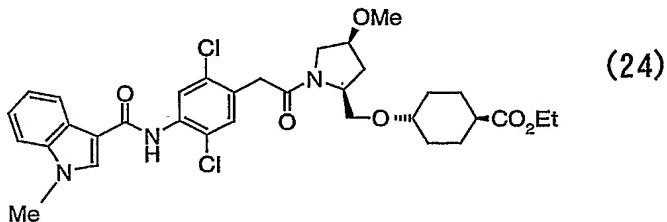
## 【0140】

## 実施例5

トランス-4-((2S,4S)-1-{2,5-ジクロロ-4-[ (1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

## 【0141】

## 【化42】



## 【0142】

フラスコに実施例4で得た化合物25.00g、トランス-4-[*(2S, 4S)-4*-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル35.00g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール10.75g、アセトニトリル250mLを加え、攪拌下トリアエチルアミン20.3mLを室温にて添加した。溶解を確認後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩17.79gを加え、室温下メカニカルスターにて5時間攪拌した。HPLCにて反応終了確認後、水200mLを添加した。しばらく攪拌した後、析出している結晶を濾過、水100mL、水：アセトニトリル(1:1)混液100mL、水：イソプロピルアルコール(1:1)混液100mLにて順次洗浄し50℃にて減圧乾燥を行い、式(24)で表される化合物40.27g(94.3%)〔異性体0.88%〕を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.33(m, 6H), 1.36-1.55(m, 2H), 1.92-2.14(m, 4H), 2.15-2.43(m, 2H), 3.18-3.35(m, including 2s, at δ 3.30, 3.33, total 8H), 3.44-3.58(m, 2H), 3.62-4.03(series of m, including s at δ 3.86, total 8H), 4.09(q, J=6.8Hz, 2H), 4.25(m, 1H), 7.19-7.45(series of m, total 4H), 7.78(s, 1H), 8.13(m, 1H), 8.22(brd, J=3.2Hz, 1H), 8.77(d, J=7.2Hz, 1H).

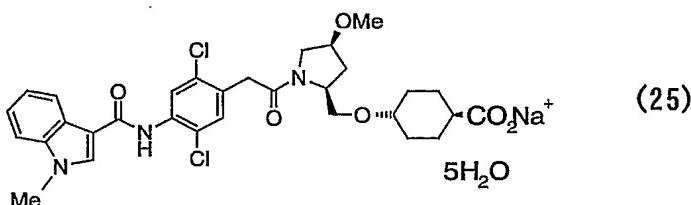
## 【0143】

## 実施例6

トランス-4-[*(2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[*(1-メチルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸ナトリウム塩5水和物**

## 【0144】

## 【化43】



## 【0145】

(1) フラスコにメカニカルスターをつけ実施例5で得た化合物20.00g、イソプロピルアルコール200mL、1N NaOH(34.1mL)を加え、2.5時間過熱還流(内温62~72℃)。HPLCにて反応終了確認後、60℃まで放冷しイソプロピルアルコール100mLを添加後、室温になるまでしばらく攪拌した後、析出している結晶を濾過、イソプロピルアルコールにて洗浄、そのまま風乾し、式(25)の化合物の

粗晶 19. 31 g を得た。 (本粗晶はNa塩水和物であるが、アモルファスのため水和数が決定していない)

(2) フラスコに上記の粗晶 15. 00 g、5.0%含水アセトン 90 mLを加え、30～40°Cにて加温溶解後、活性炭素 0.75 gを加え、30分攪拌した。濾過を行い、10%含水アセトン 10 mLにて洗浄し、濾液にアセトン 360 mLを加え、メカニカルスターを用いて、ゆっくり室温 20 時間攪拌した。析出している結晶を濾過し、10%含水アセトンにて洗浄後、50°Cにて 20 時間乾燥し 12.71 g、室内にて、2日間調湿を行い、式(5)の化合物 14.18 g (80.8%式(24)から)を得た。粉末X線にて結晶型を確認した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.09-1.43 (m, 4H), 1.80-2.22 (m, 7H), 3.10-4.30 (series of m, including s at δ 3.89, total 12H), 7.21 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.49 and 7.52 (2S, total 1 H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.89 and 7.90 (2S, total 1 H), 8.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)

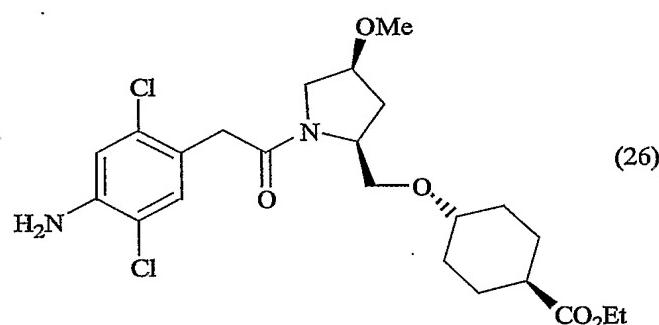
#### 【0146】

#### 実施例 7

トランス-4-[ (2S, 4S)-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル) アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル] メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル

#### 【0147】

#### 【化44】



#### 【0148】

トランス-4-[ (2S, 4S)-4-メトキシピロリジン-2-イル] メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (1.21 g, 5.45 mmol)、(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル) 酢酸 (1.2 g, 5.45 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (700 mg, 5.73 mmol) および触媒量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを DMF (50 mL) 中、室温攪拌中、1-エチル-3-(4-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.25 g, 6.54 mmol) を加え、反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。反応液を氷水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：酢酸エチル (9:1～4:1, v/v) 流分よりトランス-4-[ (2S, 4S)-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル) アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル] メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル式 (26) (2.48 g, 94%) を無色固体として得た。

融点 (未補正) : 113-118°C

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3464, 3303, 3182, 1726, 1633.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22-1.26 (5H, m), 1.42-1.48 (2H, m), 1.95-1.99 (5H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 3.22-4.12 (14H, m), 6.78 (1H, m), 7.18 (1H, m).  
MS (ESI); m/z: 488 (M<sup>+</sup>-1).

Anal.;

Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 56.88; H, 6.62; N, 5.75.

Found: C, 56.57; H, 6.62; N, 5.64.

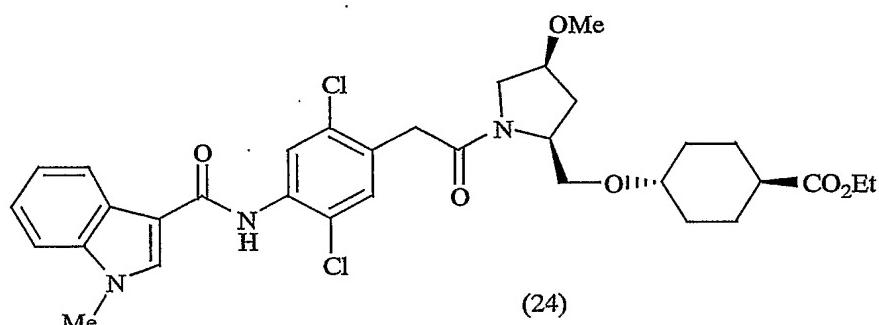
### 【0149】

#### 実施例8

トランス-4-[(2S,4S)-1-(2,5-ジクロロ-4-[1-メチルインドール-3-イル]カルボキサミド)フェニル]アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

### 【0150】

#### 【化45】



### 【0151】

1-メチルインドール-3-カルボン酸 (150mg, 0.86mmol) および1,2-ジクロロエタン (3mL) を氷水浴で冷却攪拌下に塩化オキザリル (0.095mL, 1.07mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を減圧下に乾固した。得られた結晶を1,2-ジクロロエタン (3mL) に溶解し、これをトランス-4-[(2S,4S)-1-(4-アミノ-2,5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (式(26)) (348mg, 0.714mmol) の1,2-ジクロロエタン (15mL) 溶液に冷却攪拌下で加えた。添加終了後、反応混合液を10時間攪拌下に加熱還流した。反応液を冷却後、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:酢酸エチル (9:1~3:1, v/v) 流分より標題化合物 (24) (350mg, 76%) を結晶性粉末として得た。本方法で得られた化合物の各種スペクトルデータは先に示した方法で得たものと一致した。

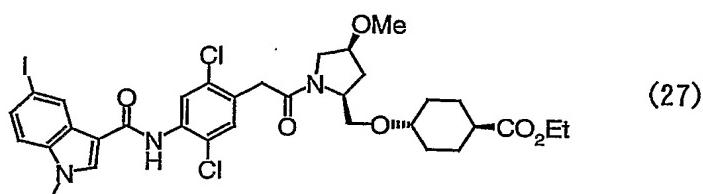
### 【0152】

#### 実施例9

トランス-4-[(2S,4S)-1-(2,5-ジクロロ-4-[5-イオド-1-メチルインドール-3-イル]カルボキサミド)フェニル]アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル)メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル

### 【0153】

## 【化46】



## 【0154】

5-イオドインドール-3-カルボン酸（370mg, 1.23mmol）を1, 2-ジクロロエタン（10mL）中、0℃で攪拌下に塩化オキザリル（0.135mL, 1.54mmol）を加えた。反応混合液を0℃で1時間攪拌後、さらに室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し得られた酸クロリドを次の反応に用いた。

トランス-4-[（2S, 4S）-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル（500mg, 1.03mmol）の1, 2-ジクロロエタン（30mL）溶液に、0℃で攪拌下に上記の酸クロリドの1, 2-ジクロロエタン（5mL）溶液を滴下した。反応混合液をさらに加熱環流下に16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水（20mL）を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-酢酸エチル（2:1, v/v）流分より標題化合物（27）（650mg, 82%）をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.30 (5H, m), 1.45-1.50 (2H, m), 1.95-2.35 (10H, m and s), 3.25 (1H, m), 3.31 and 3.34 (3H, each s), 3.45-4.32 (11H, series of m), 7.16 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.59 (1H, m), 8.74 (1H, m).

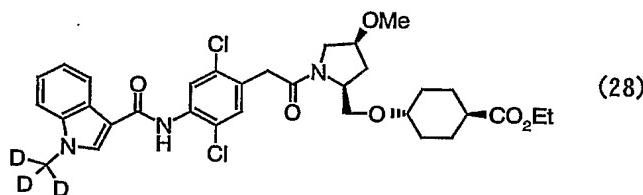
## 【0155】

## 実施例10

トランス-4-[（2S, 4S）-1-{2, 5-ジクロロ-4-[（1-メチル-d<sub>3</sub>-インドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル（28）

## 【0156】

## 【化47】



## 【0157】

1-メチル-d<sub>3</sub>-インドール-3-カルボン酸（604.0mg, 3.389mmol）に1, 2-ジクロロエタン（10mL）を加え、-8℃で攪拌下に塩化オキザリル（438.4μl, 5.112mmol）を加えた。反応液を室温で95分間攪拌後、さらに塩化オキザリル（290.7μl, 3.389mmol）を加え、室温でさらに35分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を1, 2-ジクロロエタン（10mL）に溶解し、これをトランス-4-[（2S, 4S）-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロ

ロフェニル) アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル] メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (1. 51 g, 3. 098 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (20 mL) 溶液に加え、攪拌下に 11. 5 時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷却し、水 (20 mL) を加えた後、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製しヘキサン:酢酸エチル (1:1 ~ 1:2, v/v) 流分より、標題化合物 (28) (1. 56 g, 2. 409 mmol, 77. 6%) を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 15 - 1. 34 (5H, m), 1. 35 - 1. 55 (2H, m), 1. 93 - 2. 15 (6H, m), 2. 17 - 2. 33 (1H, m), 3. 25 (1H, m), 3. 31 and 3. 34 (total 3H, each s), 3. 45 - 3. 59 (2H, m), 3. 64 - 4. 04 (5H, m), 4. 10 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 19 - 4. 33 (1H, m), 7. 30 - 7. 46 (4H, m), 7. 80 and 7. 81 (total 1H, each s), 8. 14 (1H, m), 8. 24 (1H, m), 8. 77 and 8. 79 (total 1H, each s).

MS (ESI) m/z 647 (M<sup>+</sup> + 1).

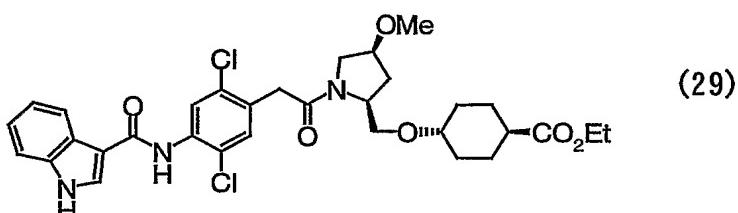
### 【0158】

#### 実施例 11

トランス-4-[(2S, 4S)-1-(2, 5-ジクロロ-4-[(インドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル)アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 エチルエステル (29)

### 【0159】

#### 【化48】



### 【0160】

インドール-3-カルボン酸 (172 mg, 1. 07 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (3 mL) 中、0°Cで攪拌下に塩化オキザリル (0. 106 mL, 1. 21 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (3 mL) 溶液を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌後、減圧下に濃縮乾固した。得られた残渣を 1, 2-ジクロロエタン (3 mL) に溶解し、これをトランス-4-[(2S, 4S)-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (348 mg, 0. 714 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 溶液に、0°Cで攪拌下に加えた。反応混合液をさらに加熱環流下に 10 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水 (20 mL) を加え、1, 2-ジクロロエタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:酢酸エチル (9:1 ~ 3:1, v/v) 流分より標題化合物 (29) (340 mg, 76%) を結晶性粉末として得た。

融点: 188 - 197°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 21 - 1. 31 (5H, m), 1. 44 - 1. 51 (2H, m), 1. 97 - 2. 36 (7H, m), 3. 27 (1H, m), 3. 34 and 3. 36 (3H, each s), 3. 50 - 4. 35 (11H, series off m), 7. 26 - 7. 30 (3H, m), 7. 41 (1H, m), 7. 69 (1H,

m) , 8. 06 (1 H, m) , 8. 17 (1 H, m) , 8. 62 (1 H, m) , 9. 54 (1 H, m) .

元素分析：C a l c d for C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : C, 60. 95 ; H, 5. 91 ; N, 6. 60.

F o u n d : C, 60. 75 ; H, 5. 83 ; N, 6. 60.

### 【0161】

#### 実施例12

(1) フラスコに、(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル)酢酸 エチルエステル 塩酸塩 (10 g, 35. 1 mmol)を入れ、メタノール (30 mL, 3 v/w) 及び2規定水酸化ナトリウム水溶液 (37. 5 mL, 3. 75 v/w)を加え、約70℃で1時間攪拌した。HPLCにて原料消失を確認し反応液を放冷した。

濃塩酸 (10 mL, 1 v/w)を加え結晶を析出させ、1時間氷冷した後、析出した結晶を吸引濾過した。結晶を水30 mLで洗浄した後、40℃で減圧乾燥し、4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸 (7. 3 g、収率95%)を得た。

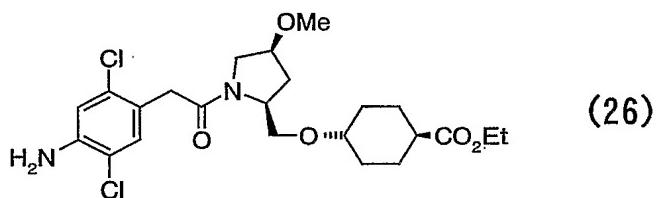
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7. 17 (s, 1 H) , 6. 84 (s, 1 H) , 4. 88 (br s, 1 H) , 3. 59 (s, 2 H) .

### 【0162】

(2)

### 【0163】

#### 【化49】



### 【0164】

フラスコに、(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル)酢酸 (6 g, 27. 3 mmol) 、トランス-4-[ (2S, 4S) -4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (14. 4 g, 1. 02モル当量) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4. 43 g, 1. 2モル当量) 、アセトニトリル (120 mL, 20 v/w) を加え、攪拌下トリエチルアミン (5. 3 mL, 1. 4モル当量) を室温にて添加した。溶解を確認後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (7. 33 g, 1. 4モル当量) を加えて攪拌した。HPLCにて反応終了確認後、水 (80 mL, 15 v/w) を添加し攪拌した。種晶を加え結晶を析出させ、しばらく攪拌し氷冷した。

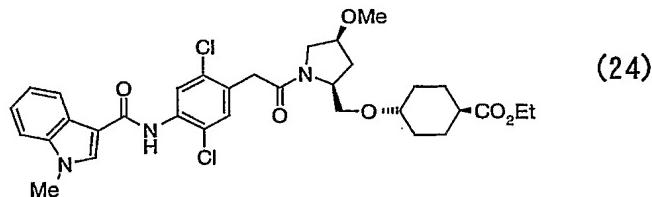
析出した結晶を吸引濾過し、結晶を水：アセトニトリル混液 (1:1) 10 mL、水20 mLで順次洗浄し40℃にて減圧乾燥を行い、式(26)の化合物1晶を10. 5 g (収率79%、品質99%)を得た。

濾液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を減圧下濃縮乾固し、アセトニトリル25 mL加えて攪拌し、水20 mLを添加し種晶を加え結晶を析出させ、しばらく攪拌し氷冷する。析出した結晶を吸引濾過し、結晶を水：アセトニトリル混液 (1:1) 2 mL、水4 mLで順次洗浄し40℃にて減圧乾燥を行い、式(26)の化合物2晶を1. 8 g (収率14%、品質96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 24 (d t, J = 7. 2, 4 Hz, 3 H) , 1. 45 (t, J = 12 Hz, 2 H) , 1. 95-2. 08 (m, 6 H) , 2. 23 (dd t, J = 24. 4, 11. 6, 3. 6 Hz, 2 H) , 3. 31 (d, J = 11. 2 Hz, 3 H) , 3. 44-4. 30 (m, 9 H) , 4. 07 (d, J = 8. 4 Hz, 2 H) , 4. 10 (ddd, J = 14. 4, 7. 2, 2 Hz, 2 H) , 6. 77 (d, J =

5. 2 Hz, 1 H), 7. 17 (d, J = 4. 8 Hz, 1 H).  
 (3)

【0165】  
 【化50】



【0166】

フラスコに1-メチルインドール-3-カルボン酸（400 mg、2.28 mmol）とトルエン（4 mL、10 v/w）を加え、窒素雰囲気下氷冷し、塩化オキザリル（243 μL、1.2モル当量）を滴下しDMFを触媒量加え、室温にて1時間攪拌した。トリエチルアミン（413 μL、1.3モル当量）を加えた後、式（26）の化合物（1.13 g、1.02モル当量）を添加し、75°Cにて4時間攪拌した。HPLCにて反応終了確認後、冷却してイソプロピルエーテル（7.2 mL、18 v/w）を加えてしばらく攪拌し、析出している結晶を濾過、イソプロピルエーテルにて洗浄し室温にて減圧乾燥を行い、式（24）の化合物（1.3 g、91%）を得た。

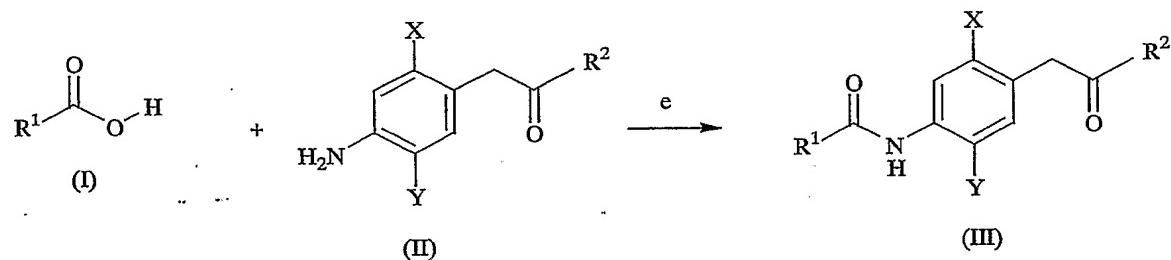
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 優れたVLA-4 阻害作用と安全性を有する化合物を得るために有用な中間体化合物の有利な製造方法を提供すること。

【解決手段】 下記にしたがって、中間体化合物（III）に変換する。

【化1】



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-312335
受付番号	50401836038
書類名	特許願
担当官	小池 光憲 6999
作成日	平成16年12月 2日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成16年10月27日

特願 2004-312335

出願人履歴情報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
氏名 第一製薬株式会社